ZUR THERAPIE DER ICHTHYOSIS CONGENITA GRAVIS

Kurt Michl

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0081

AUS DER KINDERABTEILUNG DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES
MÜNCHEN - HARLACHING

Chefarzt: Professor Dr. H.D. P a c h e

ZUR THERAPIE DER ICHTHYOSIS CONGENITA GRAVIS

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der LUDWIG - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT zu MÜNCHEN

vorgelegt von
Kurt Michl
aus
Augsburg
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.D. Pache
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Betke
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhalt

A. Historisches zur Ichthyosis congenita 1

B. Genetik der Ichthyosis congenita gravis 2

C. Vitamin A und Ichthyosis congenita 3

D. Corticoide und Ichthyosis congenita gravis 5

E. Eigene Beobachtung von erfolgreicher Therapie mit Komplikation durch Hyperliquorrhoe. 11

F. Hyperliquorrhoe und Vitamin A 16

G. Diskussion der Vitamin A - und Cortisonwirkung 21

H. Zusammenfassung 25

A. Historisches zur Ichthyosis congenita

Von einer Tagebuchnotiz des Jahres 1750 stammt der erste Bericht über ein Neugeborenes mit einer Ichthyosis congenita. Pastor Oliver Hart berichtet von einem " Harlequin - Foetus ", der 48 Stunden am Leben blieb (WARING). Weitere Beschreibungen des Krankheitsbildes aus den letzten beiden Jahrhunderten stammen von RICHTER (1792) und HINTZE (1820) (VOGEL und DORN).

Das Krankheitsbild beschäftigt Pädiater, Pathologen, Dermatologen und Genetiker in gleicher Weise.

Im dermatologischen Schrifttum führte RIECKE (1900) zum ersten Mal Abstufungen nach Intensitätsgraden ein:

Ichthyosis congenita gravis = Typ I = RIECKE I
Ichthyosis congenita larvata = Typ II = RIECKE II
Ichthyosis congenita tarda = Typ III = RIECKE III

Diese drei Formen zeigen parallel mit dem Abnehmen des Verhornungsgrades auch eine Abnahme der Letalität.

Nach SIEMENS (1929) wird Typ II Ichthyosis congenita mitis, Typ III Ichthyosis congenita inversa benannt.

Die durchschnittliche Überlebensdauer beträgt nach RIECKE bei Typ I drei Tage. Die beiden Patienten von ECKARD und BORN starben zwei Tage bzw. drei Stunden post partum. Der Patient von GOTTRON (1939) lebte nur wenige Stunden.

Im kinderärztlichen Schrifttum stammt die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes von BOSSERT (1915).

Die von BROCQ (1902) beschriebene Erythrodermia ichthyosiformis congenita non bullosa wird in der deutschen Literatur als Variante der Ichthyosis congenita aufgefaßt (BRUHNS) und dem Typ II (GAHLEN, GOTTRON (1943)), nach GREITHER (1969) dem Typ III zugeteilt. DARIER teilt diese Dermatose in einen Typ gravis und einen Typ benignus.

Trotz der Bemühungen von TOURAINE, die verschiedenen Hyperkeratoseformen morphologisch in ein System zu bringen, mußte dieser Versuch bei der einseitigen Betrach-

tungsweise des Problems scheitern, da Überschneidung und Unübersichtlichkeit unvermeidbar waren.

Die nosologische Einteilung der Ichthyosen hat erst in den letzten Jahren, besonders infolge der neueren Ergebnisse in der Genetik eine befriedigende Lösung gefunden. (GREITHER (1964), SCHNYDER et al (1968), SCHNYDER und KLUNKER (1969)).

B. Genetik der Ichthyosis congenita gravis.

Seit der großen Statistik von SIEMENS (1929) wird die Ichthyosis congenita scharf von der Ichthyosis vulgaris getrennt.

Es zeigt sich unter 200 Kranken mit 54,5 % Männern statistisch keine Geschlechtswendigkeit.

SIEMENS belegte zum ersten Mal den autosomal rezessiven Erbmodus für Typ II. Der Autor fand unter seinen 242 Fällen aus 204 Familien eine elterliche Blutsverwandtschaft 29mal = 14,2 %, wovon der größte Teil auf Typ II fiel. Für Typ I bestand wegen zu geringer Fälle nur eine gewisse Wahrscheinlichkeit für rezessive Erbbedingtheit, doch ist sie wegen des gehäuften Vorkommens unter Geschwistern zu vermuten.

Bedeutend für die Ätiologie ist die Feststellung, daß " bei den familiären Fällen die Geschwister fast ausnahmslos dem gleichen Typ angehören. Eine Kombination zwischen Typ I und Typ II bzw. Typ I und Typ III bei Geschwistern wurde nicht beobachtet. " Für SIEMENS existieren verschiedene Erbfaktoren für Typ I, II und III.

Bis heute ist bei der Ichthyosis congenita nur der autosomal rezessive Erbgang von Typ II gesichert. Systematische Tabellen zur klinisch - genetischen Klassifizierung bringen SCGNYDER (1968), SCHNYDER et al (1968), zur Histogenetik SCHNYDER und KONRAD (1967).

C. Vitamin A und Ichthyosis congenita .

Bereits 1943 fanden PECK bei zwei Patienten mit Ichthyosis congenita einen Vitamin A - Spiegel im Serum unter der Norm. Ein Versuch, das Defizit durch orale Zufuhr auszugleichen, erbrachte keinen Erfolg.

RAPAPORT et al (1942, 1943) vermuteten, daß Vitamin A - Mangel der ätiologische Faktor sei. Sechs Patienten (zwei Erwachsene, vier Kinder)mit dem klinischen Bild einer congenitalen Ichthyosis bekamen 100.000 bis 200.000 I.E. Vitamin A oral bzw. parenteral. Neben der klinischen Beobachtung wurden biophotometrische Messungen des Vitamin A - Spiegels unternommen. Dabei gelang es einen Vitamin A - Mangel im Serum aufzuzeigen. Bei der Bestimmung der Dunkeladaptation zeigte sich vor und nach oraler Vitamin A - Verabreichung, daß alle untersuchten Patienten im Vergleich zu Hautgesunden an Nachtblindheit litten.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von BRACLAVSKAJA. Die Adaptationsfähigkeit des Auges zeigt eine deutliche Herabsetzung des Anfangswertes der Lichtempfindlichkeit im Vergleich zum Gesunden, während die Endwerte im Bereich der Norm lagen.

Bei den Versuchen von FISHER lag der Vitamin A - Blutspiegelwert sowohl vor wie während der Belastungsprobe unter der Norm. Wegen der großen individuellen Schwankungen der Vitaminkonzentration war nur eine statistische Auswertung möglich. Sowohl beim Hautgesunden wie beim Ichthyotiker unterlagen die Werte einem großen Streubereich, sodaß sich einzelne Werte von Hautgesunden und Ichthyotikern überlagerten. Im Durchschnitt zeigte sich jedoch ein deutlicher Vitamin A - Mangel bei den Patienten.

Interessant ist die vom Autor beobachtete Steigerung der Vitamin A - Konzentrationen bei einer täglichen Verabreichung von 150.000 bis 400.000 I.E. Vitamin A.

Die Werte stiegen von der Norm (56,14 γ % ± 3,06 γ %) bis auf 344 γ %. Die durch die Therapie bei den einzelnen Patienten verschieden hohen Blutspiegelwerte standen weder in Beziehung zu den Ausgangswerten noch zu den zugeführten Vitamin A - Mengen. Bei einer Unterbrechung der Vitamin A - Medikation - wenn eine optimale klinische Besserung eingetreten war - zeigte sich nach 3 bis 16 Wochen eine neue Entwicklung des ichthyotischen Hautzustandes, obwohl zu diesem Zeitpunkt der Vitamin A - Blutspiegel noch weit über der Norm lag. (71 γ % bis 173 γ %). Daraus läßt sich ableiten, daß nur ein dauernder hypervitaminotischer Blutspiegel klinische Besserung bringen kann. Die Intervalle bis zur klinischen Besserung des Hautzustandes sind individuell verschieden und können nicht in Relation zur verabreichten Vitamin A - Menge gebracht werden. Nach FISHER gibt es daher keine optimal wirksame Vitamin A - Dosierung. Unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes muß sie von Fall zu Fall verschieden gestaltet werden.

Für die Wirkung eines Vitamin A - Präparates sind nicht nur die Menge, sondern auch die Begleitstoffe bzw. Lösungsmittel entscheidend (SOBEL et al) . In kolloidalwässriger Lösung wird das Vitamin weit besser resorbiert als in öliger Emulsion und besitzt einen höheren therapeutischen Effekt (LEWIS und COHLAN, STUDER und WINKELMANN).

Die Tatsache, daß ein fast dreifach über der Norm liegender Vitamin A - Blutspiegel bereits wieder zu Rezidiven führt, beweist,daß von den möglichen Ursachen der keratotischen Störung:

1. ungenügendes Angebot vpn Vitamin A
2. ungenügende Resorption von Vitamin A
3. ungenügende Verwertung von Vitamin A

nur die letztere in Frage kommt (GAHLEN, MIESCHER). Es handelt sich bei diesen experimentellen Arbeiten nicht um Schweregrad I des Krankheitsbildes, sondern um mildere Ausprägungen.

D. Corticoide und Ichthyosis congenita gravis .

Für ein Neugeborenes mit Ichthyosis congenita gravis war die Prognose immer infaust (BUENO - SANCHEZ et al, HANAK und RASKA). Nach GREITHER handelte es sich bei den Berichten " vor der Cortisonära " mit einer Überlebenszeit von länger als 1 Jahr nicht um die eigentliche Ichthyosis congenita gravis.

1957 veröffentlichte HANSSLER den ersten Therapie-Erfolg. Er hat auf Grund der Rattenversuche von STUDER und FREY (1952) Cortison angewandt.

Von vier Kindern einer Familie starb das erste am 12. Lebenstag unbehandelt an Ichthyosis congenita. Das zweite Kind war hautgesund. Das dritte Kind mit der gleichen Grundkrankheit lebte unter einer Vitamin A - und DOCA - Therapie 1 1/2 Monate (s.Tab.).
Beim vierten Kind wurde sofort mit hoher Cortison - Dosisdie Therapie begonnen; daneben erhielt das Kind fünf Tage lang Vitamin A. Eine Besserung trat bereits am 4. Tag ein ; am Ende der dritten Lebenswoche zeigte die Haut " zarte und weiche Beschaffenheit ". Jeder Versuch, die Cortisondosis zu reduzieren, wurde sofort mit einer Induration der Epidermis und starker Schuppenbildung beantwortet. Dasselbe trat ein bei dem Versuch, auf die gleiche Menge Prednison umzustellen. Nach 6 Monaten wurde wegen einer hyperpyretischen Enzephalitis und Otitis media die Cortisonbehandlung eingestellt. Überraschender Weise zeigte sich keine wesentliche Verschlimmerung des Hautzustandes. Durch lokale Hydrocortisonsalben und Olivenöl im Wechsel wurde die Schuppenbildung beherrscht.

Im Gegensatz zu dem von HANSSLER berichteten Fall wirkte sich bei dem Patienten von ESSIGKE (1958) die Umstellung von Cortison auf Prednison nicht ungünstig auf den weiteren Verlauf aus. Bei diesem Patienten handelte es sich jedoch um eine Erythrodermia ichthyosiformis congenita vom Typ gravis. Die Hauterscheinungen

traten erst Anfang der 7. Lebenswoche auf. Neben der Hormontherapie wurde zur Infektabschirmung Penicillin gegeben; Vitamin A kam nicht zur Anwendung. Das Kind konnte geheilt werden.

Der Patient von BOERICKE (1959) mit der histologisch gesicherten Diagnose Ichthyosis congenita gravis bekam die Cortison-Menge i.m. verabfolgt. Es trat keine Besserung ein; der Patient starb in der 9. Woche. Der Autor vergleicht diese Krankengeschichte mit einer 4 Jahre älteren. Hier bestand die Therapie aus Salicylvaseline und den Vitaminen A und F. BOERICKE glaubt, im Verlauf beider Krankengeschichten " keinen wesentlichen Unterschied feststellen zu können ".

AKKOYUNLU et al (1964) veröffentlichte mehrere Fälle von erfolgreich behandelten Patienten mit Cortison, Gammaglobulinen und den Vitaminen A und H. Eine Patientin mit congenitalem diffusen malignen Keratom verstarb allerdings 24 Stunden post partum.

OHLMS und MARCHAND (1969) berichten von 4 Harlequin-Feten (3 Mädchen, 1 Knabe). Die erfolgreiche Behandlung bestand in Glukokortikoiden, antibiotischen Breitbandpräparaten, Vitamin A - Gaben und keratolytischen Salben. Sechs Wochen lang wurde Prednison in einer Anfangsdosis von 5 mg pro kg und die gegeben. Nach 14 Tagen erfolgte kontinuierliche Reduzierung der Dosis. Die Vitamin A - Therapie dauerte ebenfalls 6 Wochen, davon 3 Wochen 100.000 I.E. pro die, darauf kontinuierliche Verminderung. Die antibiotische Kombination von Chloramphenicol oder Ampicillin mit Oxacillin bewährte sich. Äußerlich förderte eine keratolytische Salbe wie 2 %ige Salicylvaseline und 10 %iges Kochsalz - Lanolin die Ablösung der verdickten Hornschicht.

Dagegen verstarben die Patienten von AKA (1971). In einer Geschwisterreihe von 12 Kindern wurden 7 Fälle von Ichthyosis congenita beobachtet; davon lag bei 4 Kindern die Gravisform sicher vor. Zwei Kinder starben bereits in der Neonatalperiode, zwei unter klinischer Be-

handlung in den ersten Lebenswochen. Die Therapie bestand in 5 mg pro kg und die Prednisolon bei antibiotischem Schutz und Vitamin A - Gaben. Bei beiden Kindern konnte eine Infektion nicht verhindert werden.

Tabelle: Therapieberichte über Ichthyosis congenita und der eigene Fall.

H.HANSSLER: 1957

1.Kind: Ichthyosis congenita gravis,gestorben am 12. Lebenstag
Therapie: keine

2.Kind: gesund geboren, kein Auftreten von Hauterkrankungen

3.Kind: Ichthyosis congenita gravis, gestorben nach 42 Tagen
Therapie:
DOCA : 5 mg pro die über 42 Tage
Vitamin A : 200.000 I.E. pro die über 42 Tage

4.Kind: Ichthyosis congenita gravis, geheilt
Therapie:
Cortison : 25 mg pro die über 21 Tage
18.25 mg von der 4.Woche bis 6.Monat
Vitamin A : 120.000 I.E. vom 1.bis 5.Tag
äußerlich : Hydrocortisonsalbe,Olivenöl

G.ESSIGKE: 1958

Erythrodermia ichthyosiformis congenita, Typ gravis, geheilt;
Therapie:
Beginn : 12. Lebenswoche
Cortison : 40 mg am 1.Tag
80 mg am 2.Tag
80 mg am 3.Tag
15 mg am 4.Tag bis 10.Tag
Prednison : 6 mg am 11.Tag bis 32.Tag

H.BOERICKE: 1959

1.Kind: Ichthyosis congenita gravis, gestorben
Therapie:
Vitamine A und F , Salicylvaseline

2.Kind: Ichthyosis congenita gravis, gestorben
Therapie:
Vitamine : A,B,F vom 1. bis 5.Tag
Cortison : 5 mg kg und die i.m. vom 5. bis 42. Tag

3.Kind: Nachtrag: Erythrodermia ichthyosiformis congenita,geheilt;
Therapie:
Cortison: 25 mg pro die

A.AKKOYUNLU et al : 1964.

Congenital diffuse malign Keratoma, gestorben;

Therapie:
Vitamin A und Cortison in Form von Salben und oral
Salzbäder

F.B.OHIMS und M.MARCHAND : 1969

Hyperkeratosis universalis congenita, geheilt;

Therapie:

Prednison	: 5 mg pro kg und die über 14 Tage, kontinuierliche Verminderung bis 6 Wochen
Vitamin A	: 100.000 I.E. pro die über 3 Wochen, kontinuierliche Verminderung bis insgesamt 6 Wochen
äußerlich	: Salicylvaseline (2 %ig) Kochsalz - Lanolin (10 %ig)
Antibiotika	: Chloramphenicol und Oxacillin oder Ampicillin und Oxacillin

---

I. AKA : 1971

Ichthyosis congenita gravis, gestorben;

Therapie:
Prednisolon : 5 mg pro kg und die
Vitamin A - Gaben
Demethylchlortetrazyklin
Bäder mit rückfettenden Ölen
1 bis 2 %ige Salicylvaseline

Eigene Beobachtung : Familie St,

1.Kind: männlich
Ichthyosis congenita gravis, gestorben;

Therapie:
Cortison: 20 mg am 1. Tag
15 mg am 2. Tag
15 mg am 3. Tag
Sigmamycin: 150 mg pro die

2.Kind: männlich
hautgesund, jetzt 7 Jahre alt

3.Kind: männlich
Ichthyosis congenita gravis, lebt,
4 Jahre alt;

Therapie:
Cortison:

25	mg pro die vom	1. -	6.Tag
20	mg pro die vom	7. -	8.Tag
15	mg pro die vom	9. -	10.Tag
10	mg pro die vom	11. -	22.Tag
7,5	mg pro die vom	23. -	28.Tag
5	mg pro die vom	29. -	37.Tag
2,5	mg pro die vom	38. -	49.Tag
2	mg pro die vom	57. -	74.Tag
1	mg pro die vom	75. -	88.Tag

Vitamin A: 75.000 I.E. pro die vom 1. bis 31. Tag
2.667 I.E. pro die vom 17.bis 31. Tag

äußerlich: 0,5 %ige Salicylvaseline
Jellinsalbe
Unguentum molle
Balneum - Hermal^{R} - Bad.

E. Eigene Beobachtung von erfolgreicher Therapie mit Komplikation durch Hyperliquorrhoe.

Stefan St. (Krankenblatt Nr. 9543/7/7 des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching) wurde am 27.8.1967 als das dritte eheliche Kind eines 50 jährigen Vaters und einer 29 jährigen Mutter geboren. Die Einweisungsdiagnose lautete Ichthyosis congenita gravis.

a) Familienanamnese:

Sowohl von väterlicher als auch von mütterlicher Seite bestehen keine gehäuften Krankheiten, keine Konsanguinität.

Das erste Kind dieser Eltern: Günther St.,geboren am 30.5.1962, wurde 3 Stunden nach der Geburt in das Kinderkrankenhaus Bad Wiessee (Krankenblatt Nr. 386/62) ebenfalls mit der Diagnose Ichthyosis congenita eingeliefert.

Es zeigte sich bei der Aufnahme ein 3610 g schweres und 52 cm langes, reifes Neugeborenes mit großlamellärer Schuppung und ektropionierten Augenlidern. Lippen stark ödematös aufgequollen. Herz und Lunge o.B.

Laborbefunde:		
	Hb	19,2 g%
	Ery	6,26 Mill.
	F.I.	0,96
	Leuko	24.300
	Stab	8
	Segm	59
	Lympho	24
	Mono	9

Der Patient bekam am ersten Tag 20 mg Cortison, am zweiten und dritten je 15 mg. Trotz antibiotischer Abschirmung mit Sigmamycin^{R} 160 mg pro die (67 % Tetracyclin, 33% Oleandomycin)sowie Herz- und Kreislaufmitteln verschlechterte sich der Allgemeinzustand. Während die Temperaturen in den ersten 3 Lebenstagen um 37,9° C lagen, stiegen sie am 4. Tag auf 40° C. Die Atmung beschleunigte sich. Um eine Pneumonie auszuschließen, wurde mit Cobiotic^{R} (Streptomycinsulfat, Procain - Penicillin) therapiert. Das Anlegen eines Dauertropfes war wegen der schlechten Haut- und Gefäßverhältnisse unmöglich.

4.Lebenstag: Schnappatmung, Exitus.

Das zweite Kind dieser Eltern ist ein völlig hautgesunder Bub. Zur Zeit ist er 7 Jahre alt.

b) Eigenanamnese:

Keine Erkrankung während der Gravidität, Geburtsverlauf normal und termingemäß. Geburtsgewicht 3.100 g, Länge 48 cm.

Zwei Stunden nach der Geburt Aufnahme in der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses München - Harlaching.

Es bestand das klinische Bild einer Ichthyosis congenita gravis. Haut an Stamm und Extremitäten hochgradig verdickt, prall elastisch gespannt, hochrot und an mehreren Stellen des Körpers, besonders in Gelenknähe, von Rhagaden durchsetzt. Kontrakturen an allen Gelenken in Beugestellung mit prall gespannter Haut. Beide Augenlider stark ektropioniert, Ohrmuscheln nicht entfaltet. Gehörgänge durch abgeschilferte Epithelien bzw. Zelldetritus nicht einsehbar; Trommelfell also beiderseits nicht beurteilbar. Am ganzen Körper hochgradige Ödeme, starke Cyanose an den Extremitäten.

Erb'sche Lähmung links, schlaffe Lähmung des linken Armes im Schultergelenk, keine Willkürbewegung.

Herztöne rein, Aktion regelmäßig, Frequenz 120 pro min.

Lunge o.B., Atemfrequenz 40 pro min., Rachen reizlos, jedoch voll von zähem Schleim.

Leber und Milz nicht sicher zu beurteilen. Ausreichender Bewegungsdrang; Schreien kräftig, aber nicht ausdauernd.

c) Klinische Diagnostik und Therapie:

Sofortige Isolierung und aseptische Pflege.

Röntgenaufnahmen am 21.9.: entsprechende Skelettentwicklung, unauffällige Knochenstrukturen; Herz- und Lungenbefund röntgenologisch o.B.

Elektromyographischer Befund: Myopathie vornehmlich des linksseitigen m. deltoideus, zum Teil auch des m. triceps links. Bei der Ableitung mit konzentrischen Nadelelektroden keine Spontanaktivität, bei Willkürinnervation gemischtes Muster von Aktionspotentialen.

EEG o.B., 5.10.: Guthrie Test negativ.

Dauertropfinfusion mit 5,7 %iger Glukoselösung je 200 ml über 7 Tage, 3 Tage 100 ml, 2 Tage 60 ml Lösung.

Ampicillin 150 mg, Oxacillin 100 mg, Decortin 25 mg und 75.000 I.E. Vitamin A pro die (Arovit^{R}) .

Antibiotika nach 12 Tagen beendet, da sich eine Soorinfektion bemerkbar machte.

Im ersten Lebensmonat entwickelte sich eine erhebliche Vergrößerung des Kopfumfanges mit breit auseinanderklaffenden Schädelnähten und vorgewölbter Fontanelle. Innerhalb von 15 Tagen Zunahme des Kopfumfanges von 34 cm auf 37,5 cm. Diaphanie positiv. Keine Krämpfe.

Der Säugling hatte durch das VItamin A - Präparat Arovit^{R} 31 Tage lang 75.000 I.E. Vitamin A und durch das Mischpräparat Viliquid^{R} 15 Tage lang 2667 I.E. Vitamin A pro die erhalten; das entspricht ca 25.054 I.E. pro kg und die. Insgesamt sind 2.365.000 I.E. Vitamin A über 31 Tage verteilt gegeben worden (s.Kopfumfangkurve).

Nach Absetzen der Vitamin - Präparate verringerte sich der Kopfumfang innerhalb von 8 Tagen wieder auf den Wert von 36 cm.

Die Cortisontherapie begann mit 25 mg pro die i.e. 8,1 mg pro kg; nach 6 Tagen kontinuierliche Verminderung der Menge.

6 Tage	25,0 mg	Decortin^{R}
2 "	20,0 mg	"
2 "	15,0 mg	"
12 "	10,0 mg	"
6 "	7,5 mg	"
9 "	5,0 mg	"
12 "	2,5 mg	"
18 "	2,0 mg	"
14 "	1,0 mg	"

Gesamttherapiedauer: 81 Tage
Gesamttherapiemenge: 510 mg Cortison

Äußerlich wurde der Säugling täglich an den Extremitäten mit 0,5 %iger Salicylvaseline eingerieben, am Stamm mit Jellin^{R} - Salbe und Unguentum molle behandelt. Außerdem täglich Balneum Hermal^{R} - Bad. Gegen die Kontrakturen krankengymnastische Behandlung.

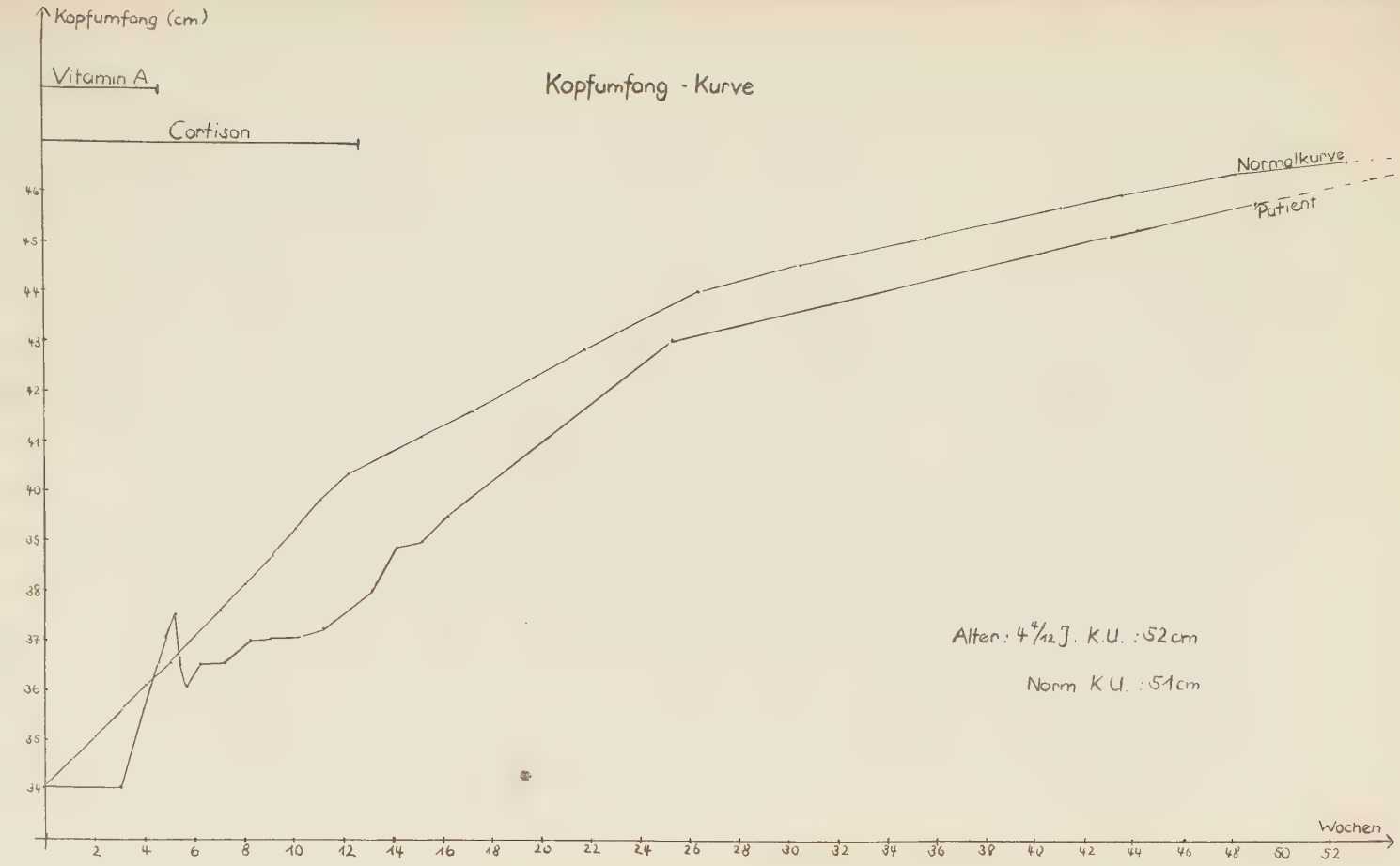
Blutwerte:

	6.9.	3.10.	13.10.	18.10.	20.10.	25.11.
Hb	19,5	9,5	9,9	8,6		11,4
Ery	5,53	3,3	3,4	2,69		4,28
Leuko	37.700	20.700	23.100	16.800		15.200
weißes Diff.					70 ml Blut-transfusion	
Stabk.	6	1	1			4
Segmentk.	50	52	37			26
Lympho	22	23	54			45
Mono	17	16	6			12
Eosine	5	8	2			10
Basoph.	-	-	-			1
Plasmaz.	-	-	-			2

Temperaturschwankungen:

17.10.	37,6°C
18.10.	40,2°C
20.10.	38,3°C
22.10.	37,2°C
24.10.	39,3°C
26.10.	36,8°C

Neo-Erycin^{R} 4 mal 50 mg pro die bis 8.11.


Kopfumfang (cm)
Kopfumfang - Kurve
Vitamin A
Cortison
Normalkurve
Patient
Alter: 4 4/12 J. K.U. : 52 cm
Norm K.U. : 51 cm
Wochen
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
52

Bei der Entlassung am 20.12.1967 hatte der 4 Monate alte Säugling eine rosige, warme Haut, die keine Schuppen mehr zeigte. Die große Fontanelle 4 x 4 cm, normale Konfiguration des Kopfes, Kopfumfang 39,5 cm, Ohrmuscheln entfaltet. Herz und Lunge o.B., Abdomen weich, Leber 1 - 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. An dem linken Arm noch geringe Bewegungseinschränkung, ebenso an beiden Kniegelenken.

Krankengymnastisch wurde der Patient ambulant weiterbehandelt.

d) Nachuntersuchungen:

20.2. 1968 : Sechs Monate alt, entsprechende neurologische Entwicklung, Kopfumfang 43 cm , Haut faltig mit kleinlamellöser Schuppung.

19.6. 1968 : Fast 10 Monate alt, eutropher Säugling, kein Entwicklungsrückstand, Haut unverändert normal, Kopfumfang 45 cm.

16.7. 1970 : Sehr lebhafter, fast 3jähriger Bub; besonders an exponierten Stellen der Extremitäten noch leicht verdickte rauhe Haut. Geistige und körperliche Entwicklung altersentsprechend. Kein Rest der Erb´schen Lähmung am linken Arm.

13.12.1971 : 4 Jahre 4 Monate alt, normale weitere Entwicklung.
Länge 105 cm gleich Alterssoll
Gewicht 17 kg gleich Gewichtssoll
Kopfumfang 52 cm (+ 1 cm gegen Größensoll)

Seit der Entlassung tägliches Baden in Balneum - Hermal^{R} und danach Einreiben mit Unguentum molle. Keine weitere Medikation. Der Bub war nach der Entlassung nie ernstlich krank gewesen, ja sogar im Vergleich zum Bruder weniger anfällig gegen Infekte.

F. Hyperliquorrhoe und Vitamin A .

Die engen Beziehungen zwischen dem Organ Haut und den Vitaminen wurden bereits zu Anfang dieses Jahrhunderts durch systematische Ernährungsversuche aufgezeigt (STEPP, MC COLLUM und DAVIS). Nach dem Hygiene - Komitee des Völkerbundes wird der tägliche Bedarf auf 4.000 I.E. (eine I.E. ist die Wirksamkeit von 0,344 γ Vitamin A - Acetat) geschätzt (JÜRGENS). LEIPOLD gibt als Tagesbedarf im Wachstumsalter (1 - 12 Jahre) 2.000-4.500 I.E. an; im Alter von 12 - 20 Jahren 5.000 - 6.000 I.E. Für den Säugling schwankt der Tagesbedarf um 1.500 I.E. Vitamin A pro die.

Lange vor der synthetischen Herstellung des Vitamin A galten Fischleberextrakte als spezifische Therapie der Ichthyosen (WISE et al). Obwohl über die Ätiologie und Pathogenese der Ichthyosis congenita bis heute wenig bekannt ist, wurde wegen des klinischen Krankheitsbildes und der Vitamin A - Spiegeluntersuchungen an einen Vitamin A - Mangel oder an eine Störung des Vitamin A - Stoffwechsels gedacht.

Umso erstaunlicher ist die Tatsache, daß durch eine Vitamin A - Therapie typische Zeichen einer Intoxikation hervorgerufen werden können.

Die ersten Beschreibungen von Intoxikationserscheinungen mit Vitamin A stammen schon aus dem letzten Jahrhundert. Arktische Seefahrer erkrankten nach dem Genuß von Eisbärleber (KANE, JACKSON). Im Jahre 1943 konnte von RODAHL und MOORE die toxische Substanz in der Leber als das Vitamin A identifiziert werden.

1944 veröffentlichte JOSEPHS zum ersten Mal die Erscheinungen bei einem Kind, die durch chronische Verabfolgung von Vitamin A - Präparaten entstehen. Symptome wie Appetitlosigkeit, Haarausfall, Schwindel, Mattigkeit und Übererregbarkeit wurden inzwischen in der Literatur von einer Fülle von Autoren bestätigt; ebenso decken sie sich mit den tierexperimentellen Befunden (DRIGALSKI, COLLAZO und RODRIGUEZ).

Eine Steigerung des Hirndruckes, die von GERBER et al, MORRICE et al und bei allen fünf Fällen bei PERSSON et al bei chronischer Vitamin A - Vergiftung beobachtet wurde, zeigt sich auch in der akuten Form bei Säuglingen.

1951 beschrieben MARIE und SEE nach einer Gabe von 350.000 I.E. Vitamin A das Auftreten eines akuten benignen Hydrozephalus mit plötzlichem Anschwellen der Fontanelle (" Bombement en chapeau de clown "), Erbrechen, Übererregbarkeit und Schlaflosigkeit, ohne daß dabei neurologische Ausfälle beobachtet wurden. Diese Dosis des Vitamins hatten drei Säuglinge (3, 3 1/2, 7 1/2 Monate alt) 12 bis 24 Stunden vor dem Auftreten des Hydrozephalus erhalten.

Bei zwei weiteren Patienten traten dieselben Symptome auf. Diese hatten allein durch Resorption über die Nasenschleimhaut innerhalb von 6 Tagen etwa 300.000 I.E. Vitamin A aufgenommen. Eine eventuelle Mitwirkung des Vitamin D (Mischpräparate) konnte ausgeschlossen werden (TOOMEY und MORISETTE) .

Die Symptome der Vitamin A _ Intoxikation standen in umgekehrter Proportion zu dem Schweregrad des Hydrozephalus. Systematische Untersuchungen des Augenfundus und Elektroenzephalogramms ergaben keine pathologischen Veränderungen. Messungen des Vitamin A - Blutspiegels zeigten nach der Einnahme des Vitamins eine deutliche Erhöhung der Serumkonzentration. Im Liquor wurde kein Vitamin A gefunden (MARIE und SEE 1953, 1954, 1955).

Inzwischen konnte dieses Symptom von anderen Pädiatern bestätigt werden. (FLEURY, HOOFT, DEMOULIN, JAMMET, MULLOY). Besonders spanische Autoren veröffentlichten in den Jahren 1951 - 1953 weitere Beobachtungen des benignen Hydrozephalus (nach MARIE und SEE 1955). Es wurden dabei ausnahmslos Dosen über 100.000 I.E. pro die und mehr gegeben.

Die Veröffentlichung von WOODARD et al zeigt, daß bereits eine Menge von 71.500 I.E. pro die über 2 Monate hin toxische Symptome hervorrufen kann. Um die

Grenze zwischen therapeutischen Dosen und toxischen Mengen festzustellen, unternahm TUNELL et al an 11 Frühgeborenen und 40 ausgetragenen Neugeborenen von der 2. Lebenswoche an Belastungsversuche; täglich wurden 7.500 I.E. Vitamin A in wasserlöslicher Dispersion über 3 bis 5 Monate hin gegeben. Als Kontrollgruppe dienten Gleichaltrige mit Tagesdosen von 2.500 I.E. Ein Vergleich der chemischen Blutwerte und Röntgenbefunde von Hand- und Fußwurzelknochen ergab keinen Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen. Symptome einer A - Hypervitaminose traten nicht auf, obwohl die Vitamin A - Nüchternkonzentration des Serums der Säuglingsgruppe mit der höheren Dosis bedeutend angestiegen war.

Vitamin A - Plasmaspiegelbeobachtungen von MATSUMI und KOMIYA ergaben, daß eine Steigerung der Vitamin A - Zulage (10.000 I.E. pro die über 1 1/2 Monate, 30.000 I.E. über 42 Tage, ja sogar 50.000 I.E. über 23 bis 28 Tage und 100.000 I.E. über 10 Tage) bei fast allen Kindern kaum einen Anstieg der Plasmakonzentration bewirkte.

Nach NATZSCHKA ist eine Vitamin A - Vergiftung unmöglich, wenn man sich an folgende Dosen hält: 8.000 I.E. pro die für Frühgeborene, 30.000 I.E. pro die für Kleinkinder.

Es zeigte auch der 8 Monate alte Säugling von KOSSEL bei einer täglichen Dosis von 32.000 I.E. über 3 Monate hin keine Symptome; erst als die Menge verdoppelt wurde, trat eine Fontanellenhernie auf.

STUDER und WINKELMANN stellten 25 Fälle von Hypervitaminosis A bei Kindern zusammen. Aus diesen Ergebnissen kann die Empfehlung abgeleitet werden, bei Kindern die Vitamin A - Dosis auf 50.000 I.E. pro die zu beschränken, sofern eine längere Behandlung erforderlich ist.

Bei diesen Richtlinien muß berücksichtigt werden, daß enorme individuelle Unterschiede im Blutspiegelverhalten bestehen. Die Vitamindosis, bei der noch keine toxischen Erscheinungen auftreten, unterliegt einer großen Spanne. Die Ausbildung eines bestimmten Symptoms

scheint von der Prädisposition (Lebensalter, Körperbau, Eigenschaften des Stoffwechsels und Endokrineums) abzuhängen (FEGELER). So läßt sich verstehen, daß sich nicht in allen Fällen mit Vitamin A - Überdosierung ein Hydrozephalus bildete.

Im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Fällen berichtet EHRENGUT von einem Kind, bei dem primär ein Vitamin A - Mangel vorlag. Es kam dann innerhalb von 2 Tagen nach Vitamin A - Dosen von insgesamt 187.000 I.E. zur Ausbildung einer " hernienartigen Vorwölbung der Fontanelle mit Opisthotonus ohne Meningismus ". Im Liquor und Harn wurde das Vitamin nicht nachgewiesen. Die Fontanellenhernie verschwand nach Absetzen des Vitamins gleichzeitig mit klinischer Besserung. Als wegen der primär vorhandenen schweren Keratomalazie des Patienten nach 5 Tagen erneut 44.000 I.E. Vitamin A gegeben wurden, kam es nach 2 Tagen " zur Ausbildung der Clownskappe ". 5.500 I.E. pro die oral wurden zuletzt gut vertragen.

Die Vorstellung, überfüllte Leberdepots seien an der Ausbildung des Hydrozephalus schuld (KNUDSON und ROTHMANN), kann wenigstens für diesen Fall nicht zutreffen. Als weitere Möglichkeit wird von EHRENGUT eine gewisse Vasoaktivität des Vitamins diskutiert. Dafür sprechen die erfolgreiche Anwendung bei Patienten mit Angina pectoris (WENDT) und das Auftreten einer katarrhalischen Rhinitis bei einer Vitamin A - Intoxikation. (POSLAVSKII und BOGATKINA). Eine akute Hirnschwellung, wie BONIVER sie für möglich hält, scheidet nach EHRENGUT eindeutig aus.

Der Hydrozephalus als Symptom einer Vitamin A - Überdosierung kann also bereits bei relativ niedriger Dosierung auftreten: Bei EHRENGUT schon nach 2 Tagen durch eine Menge von 93.500 I.E. pro die bzw. durch 44.000 I.E. pro die nach zwei Tagen Rezidiv. MATSUMI und KOMIYA beobachteten dagegen bei 100.000 I.E. pro die über 10 Tage hin keine klinischen Erscheinungen.

Der Patient von WOODARD et al bekam täglich 71.500 I.E. vom 4. Lebenstag an; erst nach 2 Monaten bemerkte die Mutter die vorgewölbte Fontanelle. Die Gesamtmengen des Vitamin A bis zum Auftreten des Hydrozephalus betragen demnach - in derselben Reihenfolge wie oben - 186.000 : 1.000.000 : 4.290.000 I.E.

Eigenartigerweise kann ein Hydrozephalus auch bei einem Vitamin A - Mangel entstehen. Die Erstbeschreibung dieses Symptoms stammt von BLACKFAN und WOLBACH. Neben einer Keratomalazie treten Müdigkeit, Opisthotonus und eine Vorwölbung der Fontanelle auf (BASS und CAPLAN, WOLF und PATERSON).

In tierexperimentellen Arbeiten an Ratten erzielten MILLEN et al durch einen Vitamin A - Mangel bei der mütterlichen Ratte die Entwicklung eines Hydrozephalus in ihrer Nachkommenschaft. Eine Stenose im Bereich der vorderen Vier-Hügel als Ursache wurde angenommen, konnte aber nicht eindeutig nachgewiesen werden (MILLEN et al, ANNOTION). Vitamin A - frei aufgezogene Tiere zeigten aber eindeutig eine konstante Anstiegsrate des Liquordruckes proportional zur Versuchsdauer (WOOLLAM und MILLEN) .

MOORE und SYKES beobachteten einen erhöhten Liquordruck bei hypovitaminotischen Kühen. Ebenso ist dieses Phänomen an Vitamin A - frei aufgezogenen Schafen (EVELETH et al) und Schweinen (SORENSEN et al) provozierbar. Nach Vitamin A - Gaben verschwand das Symptom sofort.

In der neueren Literatur finden sich weitere Berichte über Vitamin A - Mangel mit Hydrozephalus (BASS und FISCH, BLATTNER). Symptome wie Kolpokeratose, Gynäkomastie, Keratokonjunktivitis sowie stark vorgewölbte Fontanelle mit Meningismus (es bestanden leichte Temperaturen, das Lumbalpunktat zeigte keine Abweichung von der Norm) bildeten sich durch Vitamin A innerhalb von 24 Stunden wieder zurück.

Dieser gleiche Effekt von Hypo- und Hypervitaminosis A auf die Liquorsekretion besitzt eine Parallele in der Tatsache, daß im Tierversuch sowohl durch einen Vitamin A - Mangel (WARKANY und SCHAFFENBERGER 1943, 1946) als auch durch eine Vitamin A - Vergiftung der Mutter während der Gravidität (MURAKAMI und KAMEYAMA) Mißbildungen in der Nachkommenschaft hervorgerufen werden können.

Da das Blutspiegelverhalten und das Auftreten des Symptoms sich sehr unterschiedlich verhalten, besteht für den Kliniker das Problem, einerseits eine therapeutisch effektive Dosis anzuwenden, andererseits Vergiftungserscheinungen zu vermeiden.

G. Diskussion der Vitamin A - und Cortisonwirkung..

Seit der Veröffentlichung von HANSSLER muß die Wirksamkeit der Vitamin A - Therapie bei der congenitalen Ichthyosis zumindest in Frage gestellt werden. Bei dem vierten Kind von HANSSLER dürfte die 5 Tage anhaltende Vitamin A - Therapie gegenüber der 6 Monate dauernden Cortisontherapie nicht für den therapeutischen Erfolg ausschlaggebend gewesen sein.

Es besteht kein Zweifel darüber, daß das Vitamin A in enger Beziehung zu den Verhornungsvorgängen in der Epidermis steht. Tierexperimentelle Versuche zeigen sowohl im Zustand der A - Avitaminose als auch der A - Hypervitaminose spezifische Veränderungen am Epithel.

MORITZ nennt die Wirkung des Vitamins differenzierungshemmend. Bei einer A - Avitaminose findet eine Umwandlung des Epithelcharakters vom Flimmer- bzw. mukösen Epithel zum verhornenden Plattenepithel statt (BLACKFAN und WOLBACH, BESSEY und WOLBACH, ROBERTSON, WOLBACH). Besonders deutlich können diese Vorgänge an der Vaginalschleimhaut unter dem wechselnden Einfluß von Östrogenen und Vitamin A gezeigt werden (WOLF und

JOHNSON, KAHN). Durch die histologische Untersuchung des Vaginalepithels kann eine latente A - Hypovitaminose diagnostiziert werden.(KÜBLER) .

Entsprechend ergaben Versuche mit einem Überangebot an Vitamin A ein dem Verhornungsvorgang Entgegenwirken des Vitamins (DOMAGK und v. DOBENECK) . STUDER und FREY (1949) stellten nach 14tägiger Einwirkung des Vitamins einen " Gewöhnungsvorgang " der Epidermiszellen fest. Die klinischen Symptome bei den Versuchstieren normalisierten sich gegen Ende der dritten Versuchswoche, ebenso wie die Hautverhältnisse, obwohl die Vitamin A - Belastung weiter bestand. Kein Unterschied zeigte sich, ob die Vitamin A - Mengen oral oder lokal appliziert wurden (SABELLA et al). LINDLEY konnte die experimentelle Erzeugung von Hyperkeratosen durch hohe Dosen Vitamin A symptomatisch unterdrücken.

Vieles spricht dafür, daß Vitamin A keinen unmittelbaren Einfluß auf die Epidermis besitzt. Allein die klinische Feststellung, daß exzessive Dosen notwendig sind, um einen therapeutischen Effekt auszulösen, lassen vermuten,daß im Vitamin A - Stoffwechsel ein oder mehrere Stufen bis zum " antikeratinizing factor " eingeschaltet sind. Nach FLESCH ist ein noch unbekannter Vitamin A - Metabolit über eine Störung der Sulfhydrylgruppe und ihres Enzyms, der Succinatdehydrogenase, der verhornungshemmende Faktor. Dem Vitamin A verwandte Stoffe zeigen ähnliche Wirkungen an der Epidermis wie das Vitamin selbst.

Eine weitere Wirkung besitzt das Vitamin auf die Permeabilität von Membranen der Zellorganellen (FELL et al) . Vitamin A stört die Permeabilität und löst die Membranen teilweise auf ; somit werden lysosomale Enzyme frei (RILEY et al). Es tritt eine Verminderung der Tonofilamente auf. Strittig ist, ob dies auf die proteolytisch wirkenden Fermente (DINGLE et al) oder auf eine Hemmung der Synthese der Proteinmoleküle oder ihrer Aggregation zu

Tonofilamenten zurückzuführen ist (REID und JARRET, ROTHBERG, WOLF und JOHNSON) .

Das Cortison dagegen greift unmittelbar an der Epidermis an, indem es die sich fortwährend mitotisch teilende Basalzellschicht beeinflußt (GREEN und GHADIALLY, BAKER und CASTOR, BULLOUGH). Die mitosehemmende Wirkung des Cortisons entsteht deshalb, weil bei dem Teilungsvorgang die Zellen nicht in die Prophase eintreten (STUDER und FREY 1952, 1953, KÖHLER und SCHAF). Cortison zeigt auch bei lokaler Anwendung diesen Effekt.

Diese Eigenschaft des Cortison scheint die bereits nach 4 tägiger Therapie einsetzende Besserung des Hautzustandes beim vierten Kind von HANSSLER verursacht zu haben. Ungeklärt bleibt die Feststellung, warum der Versuch, die Cortisondosis in der 5. und 7. Woche zu reduzieren, sofort mit einer Schuppung der Haut beantwortet wurde, während die plötzliche Unterbrechung im 6. Monat keine Verschlimmerung des Hautzustandes brachte. Außer einer äußerlichen Olivenölbehandlung war dann keine weitere Therapie mehr notwendig.

Bei dem eigenen Fall konnte die Cortisondosis nach 3 Monaten abgesetzt werden, ohne daß ein Rezidiv auftrat. Auch wurde die ständige Verminderung der Dosis (nach 3 Wochen 10 mg pro die) ohne weiteres toleriert, während bei HANSSLER die Mindestmenge von 18,25 pro die nicht unterschritten werden durfte. OHLMS und MARCHAND reduzierten die tägliche Anfangsdosis von 5 mg pro kg und die ebenfalls zu Beginn der dritten Woche. Die gesamte Therapiedauer betrug hier nur 6 Wochen, bei HANSSLER 6 Monate, eigener Fall 88 Tage .

Die Wirksamkeit des Cortison bei schweren Verlaufsformen von generalisierten Hyperkeratosen scheint sich nicht in jedem Fall gleichermaßen zu zeigen. BOERICKE stellte eine weitgehende Wirkungslosigkeit des Hormons bei seinem Patienten fest. Die Dosierung

von 5 mg pro kg und die führte bei OHLMS und MARCHAND in relativ kurzer Zeit zum Erfolg, während dagegen die gleiche Dosis bei BOERICKE und AKA den letalen Ausgang nicht verhindern konnte.

Bei HANSSLER, ESSIGKE und dem eigenen Fall wurde eine höhere Anfangsdosis (25 mg bzw. 40 und 80 mg bzw. 25 mg) gewählt. BOERICKE berichtet in einem Nachtrag noch von einem Patienten mit Erythrodermia ichthyosiformis congenitalis, der durch 25 mg pro die Cortison geheilt werden konnte.

Keiner von den Autoren, die auch mit Vitamin A therapierten, beobachtete einen Anstieg des intrakraniellen Druckes. Die von OHLMS und MARCHAND gegebene Vitamin A - Menge muß weit die unserem Patienten insgesamt gegebene Menge an Vitamin A übertreffen. Allein während der ersten 3 Wochen bekam der Patient von OHLMS und MARCHAND 100.000 I.E. pro die, das entspricht insgesamt 2.100.000 I.E. Danach wurde die Dosis kontinuierlich reduziert. Unser Patient bekam 75.000 I.E. pro die über 31 Tage. Bei der Gesamtmenge von 2.365.000 I.E. wurde die starke intrakranielle Drucksteigerung beobachtet. Bei EHRENGUT genügten bereits 187.000 I.E., um einen Hydrozephalus auszulösen.

Zu der Frage, inwieweit eine Vitamin A - Therapie überhaupt notwendig erscheint, ist die Veröffentlichung von VELTMAN bemerkenswert. Bei einem 12 jährigen Patienten mit congenitaler Ichthyosis wurde die Anfangsdosis von 150.000 I.E. pro die auf 300.000 I.E. verdoppelt. Da der klinische Zustand sich zusehends verbesserte und die Dosis gut toleriert wurde, erhöhte man weiter auf 450.000 I.E. pro die. Dabei zeigte sich ein Rückfall mit erneuter Schuppenbildung. Nach einem letzten Versuch, die tägliche Dosis auf 600.000 I.E. pro die zu erhöhen, sodaß insgesamt eine Menge von 56.850.000 I.E. erreicht wurde, trat keine Besserung ein. Der Patient mußte ungeheilt entlassen werden.

Dieser Bericht zeigt deutlich die Problematik der Vitamin A - Therapie. Sie ist alleine nicht wirksam, zu niedrig wie zu hoch gewählte Dosierungen sind ohne Erfolg und können in Form der Hyperliquorrhoe toxisch wirken.

H. Zusammenfassung.

Nach der Besprechung der besonderen Gravis - Form der Ichthyosis congenita und ihrer Genetik wird ein eigener, familiärer Fall mitgeteilt. Bei der Therapie mit Cortison und zusätzlich Vitamin A trat komplizierend eine Hyperliquorrhoe auf, die nach Absetzen des Vitamin A wieder verschwand.

Das Vitamin A galt lange Zeit als die einzig mögliche Therapieform der Ichthyosis congenita gravis; dabei mußte die Dosis in mindestens 50facher Höhe des Normbedarfs gegeben werden. Starke Schwankungen im Blutspiegelverhalten zwangen zu individueller Dosierung. Dabei traten bei Überdosierung Zeichen einer Hyperliquorrhoe (MARIE - SEE - Syndrom) auf.

Eine Gegenüberstellung bisher veröffentlichter Fälle von Therapie - Erfolgen bei Ichthyosis congenita gravis mit dem eigenen Beitrag zeigt die beherrschende Stellung von Cortison. Es wird diskutiert, ob bei genügender Dosierung des Cortisons das Vitamin A nicht völlig weggelassen werden kann und somit unerwünschte Komplikationen vermieden werden.
Deswegen wird empfohlen, einen Versuch damit zu machen, die Therapie ganz auf das Cortison im Dauertropf abzustellen oder das Vitamin A zusätzlich nur in mittleren Dosen von 10.000 I.E. bis 20.000 I.E. pro kg und die zu geben. Da es sich offenbar bei der Ichthyosis congenita gravis nur um eine Übergangsstörung handelt, braucht die Therapie nicht über das erste Lebensjahr ninaus fortgesetzt zu werden.

I: Literaturverzeichnis.

AKA, I. : Ichthyosis congenita. 7 Beobachtungen in einer Geschwisterreihe. pädiat.prax. 10,235 (1971).

AKKOYUNLU, A.,Z .ERDOGMUS,F.A.YÜCEL: A Case of Congenital Diffuse Malign Keratoma. Helv.paediat.Acta 1964,2,137.

ANNOTION: Vitamin A and Hydrozephalus. Brit.med.J. 1955(I),715.

BAKER,B.L.,C.W.CASTOR: Cutaneous atrophy induced by local treatment with adrencortical steroids. Anat.Rec. 106,173 (1950).

BASS,M.H.,J.CAPLAN: Vitamin A deficiuncy in infancy. J.Pediat. 47,690 (1955).

BASS,M.H.,Y.R.FISCH: Increased intracranial pressure with bulging fontanel. A symptom of vitamin A deficiency in infants. Neurology 11,1091(1961) Ref.Zbl.ges.Kinderhk. 83,267 (1962).

BESSEY,O.A.,S.B.WOLBACH: Vitamin A; Physiology and Pathology. The Vitamins,Chapter II,27, American Medical Assotiation Chicago: 1939.

BLACKFAN,J.D.,S.B.WOLBACH: Vitamin A deficiency in infants,clinical and pathological study. J.Pediat. 3,679 (1933).

BLATTNER,R.J.: Increased intracranial pressure in Vitamin A-deficient infants.J.Pediat. 60,953 (1962). Ref.Kinderärztl.Prax. 31,520 (1963).

BOERICKE,H.: Generalisierte Hyperkeratosen im Neugeborenen- und Säuglingsalter und ihre Heilungsaussichten mit Cortison.Kinderärztl.Prax. 27,370 (1959).

BONIVER,G.: Ricerche clinico-sperimentali sull' " idrocefalo acuto benigno " vitamina A. (Nota I.). Acta paediat.lat.(Reggio Emilia)10,718(1957). Ref.Zbl.ges.Kinderhk. 64,162 (1958).

BOSSERT,O.: Kasuistischer Beitrag zur Ichthyosis congenita. Jb.Kinderheilk. 82,216 (1915).

BRACLAVSKAJA,K.I.: Die Adaptionsfähigkeit des Auges bei hyperkeratotischen Prozessen vor und nach Vitamin A - Therapie. Vestn.Verner.Derm. 35,45 (1961). Ref.Derm.Wschr. 146,578 (1962).

BROCQ,L.: Erythrodermie congeńitale ichthyosiforme avec hyperépidermotrophie. Ann.Derm.Syph. (Paris). 3,1 (1902).

BRUHNS,C.: Ichthyosis congenita.In: J.Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. B. VIII,2 S.1, Berlin: J.Springer 1931.

BUENO-SANCHEZ,M.,J.J.VASQUEZ,F.HERMIDA:Harliquin Fetus. Helv.paediat.Acta 21,51 (1966).

BULLOUGH,W.S.: Stress and epidermal mitotic activity. 1. The effects of the adrenal Hormones. J.Endocr. 8,265 (1952).

COLLAZO,J.A.,J.S. RODRIGUEZ: Hypervitaminose A. Klin.Wschr. 12,1732 (1933) und 12,1768 (1933).

DARIER,J.: Grundriß der Dermatologie.Übersetzt v. G.K.Zwick,J.JADASSOHN. J.Springer: 1913.

DEMOULIN,P.: Des influences accidentelles pouvant résulter d ún excés quantitatif de la vitaminothérapie A et D chez le nourrisson. Rev.méd.Liége 8,310 (1953) Ref.Zbl.ges.Kinderhk. 48,135 (1954).

DINGLE,J.T.,J.A.LUCY,H.B.FELL: studies on the mode of action of Vitamin A. Biochem.J. 79,497 (1961) und 79,509 (1961).

DOMAGK,G.,P.v.DOBENECK: Über histologische Befunde bei der Überdosierung mit Vitamin A - Konzentrat, Virchows Arch.path.Anat. 290,385 (1933).

DRIGALSKI,W.v.: Über Schädigung durch Vitamin A. Klin.Wschr. 12,308 (1933) und 12,1171 (1933).

ECKARD,F.,E.BORN: Beitrag zum Krankheitsbild der Ichthyosis congenita. Mschr.Kinderheilk. 103,518 (1955).

EHRENGUT,W.: Akuter benigner Hydrocephalus durch Hypervitaminosis A (Syndrom MARIE-SEE) bei Keratomalacie. Z.Kinderhk. 77,468 (1955).

ESSIGKE,G.:Zur Behandlung der Hyperkeratosen unter besonderer Berücksichtigung der Erythrodermia ichthyosiformis congenitalis Brocq.Ärztl.Wschr. 13,534 (1958).

EVELETH,D.F.,D.W.BOLIN,A.I.GOLDSBY: Experimental Avitaminosis A in sheep.Amer.J.vet.Res. 10,250 (1949).

FEGELER,F.:Hautveränderungen bei Störung des Vitaminstoffwechsels in: Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten J.Jadassohns Ergänzungswerk B.VIII S.127. Springer: 1967.

FELL,H.B.,J.A.LUCY,J.T.DINGLE: Studies on the mode of action of Vitamin A Biochem.J. 78,11 (1961).

FISHER,J.P.: Die Behandlung der Ichthyosis mit Vitamin A. Arch.Derm.Syph.(Berl.).199,459 (1955).

FLESCH,P.: Studies on the mode of action of Vitamin A. J.invest.Derm. 21,421 (1953).

FLEURY,J.: Hydrocéphalie èphémére aprs dose forte de Vitamines A et D_2.Arch.franc.Pédiat. 10,1061 (1952).

GAHLEN,W.: Erbkrankheiten. In: Dermatologie und Venerologie von H.A. Gottron und W.Schönfeld. B.IV, S.77 Stuttgart: Thieme 1960.

GERBER,A.,A.P.RAAB,A.E.SOBEL: Vitamin A poisoning in adults. Amer.J.Med. 16,729 (1954).

GOTTRON,H.A.:Ichthyosis congenita larvata. Zbl.Haut-Geschl.Krh. 69,55 (1943).

GOTTRON,H.A.:Ichthyosisfälle. Zbl.Haut-Geschl.Krh. 62,93 (1939).

GREEN,H.N.,F.N.GHADIALLY: Relation of Schock, Carbohydrateutilization and cortisone to mitotic aktivity of the adult male mouse. Brit.med.J. 496, 10.März 1951.

GREITHER,A.: Zur Klassifizierung der Ichthyosis-Gruppe. Dermatologica (Basel). 128,464 (1964).

GREITHER,A.: Systematische Keratosen. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. J.Jadassohn's Ergänzungswerk. Berlin: Springer 1969.

HANAK,J., B.RASKA: Zur Frage der Ichthyosis bei Neugeborenen. Ann.paediat.(Basel).193,139 (1959). Ref.Zbl.ges.Kinderhk. 73,96 (1960).

HANSSLER,H.: Die Behandlung der Ichthyosis congenita gravis mit Cortison.Dtsch.med.Wschr. 82,1733 (1957).

HOOFT,C.: Acuta A-Hypervitaminose Mschr.Kindergeneesk. 22,271 (1954). Ref.Tbl.ges.Kinderhk.57,232 (1955).

JACKSON,F.G.:A thousand days in the arctic. Harper & Brother Vol.1 S. 0 und 105. New York: 1899.

JAMMET,M.L.: Zit. bei J.MARIE,Y SEE (1953).

JOSEPHS,H.W.:Hypervitaminosis A and Carotenamie. Amer.J.Dis.child. 67,33 (1944).

JÜRGENS,R.: Klinische Symptomatologie und Therapie der A-Avitaminosen. In: Die Ernährung von K.LANG und R.SCHOEN. Berlin: Springer 1952.

KAHN,R.H.: Effect of oestrogen and of Vitamin A on Vaginal Cornifikation in tissue culture. Nature 174,317 (1954).

KANE,E.K.: Arctic Explorations. Vol.1,S.392. Philadelphia: Childs and Peterson 1857.

KNUDSON,A.G.,P.E.ROTHMANN: Hypervitaminosis A.
Amer.J.Dis.child. 85,316 (1953).

KÖHLER,V.,J.SCHARF: Die Wirkung lokaler Anwendung von Cortison,Adrenocorticotropin und Desoxycorticosteron auf die Epithelregeneration der Kaninchenhornhaut nach mechanisch gesetzter Erosion.Klin.Wschr.29,324 (1951).

KOSSEL,A.: Hypervitaminosen A,D,K_1.
Landarzt 42,1528 (1966).

KÜBLER,W.: Latente A-Hypovitaminose bei künstlich genährten Säuglingen.Mschr.Kinderhk.
106,281 (1958).

LEIPOLD,W.: Vitaminbehandlung in der Dermatologie.
Hautarzt 1,386 (1950).

LEWIS,J.M,S.Q.COHLAN: Comparative toxicity of aqueous and oily Preparations of Vitamin A.
Pediatrics 9,589 (1952).

LINDLEY,M.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Therapie von pathologischen Verhornungsprozessen durch Vitamin A.
Med.F.Diss.Marburg 7.Mai 1956 (U56,6310).

MARIE,J.,Y.SEE: Hydrocéphalie Aigue bénigne du noussisson après ingestion d`un dose massive,unique, de Vitamins A et D.
Arch.franc.Pédiat.8,563 (1951).

MARIE,J.,Y SEE: Hydrocéphalie aigue du nourrisson après ingestion d`un dose massive de Vitamin A.
Ann.Pédiat. 4,308 (1953).

MARIE,J.,Y.SEE: Acute Hypervitaminosis of the infant.
Amer.J.Dis.child. 87,731 (1954).

MARIE,J.,Y.SEE,R.SAUVANT: Hypervitaminose A aigue du nourrisson.
Sem.Hop.Paris 31,251 (1955).

MATSUMI,F.,H.KOMIYA: Effects of Vitamin A supplement in infancy.
Paediat.Univ.Tokyo 7,26 (1962).
Ref. Zbl.ges.Kinderhk. 87.209 (1963).

MC COLLUM,E.V.,M.DAVIS: The necessity of certain Lipins in the diet during growth.
J.biolChem. 15,167 (1913).

MIESCHER,G.: Die Behandlung der Ichthyosis mit Vitamin A.
Dermatologica (Basel) 108,300 (1954).
Ref.Zbl.Haut-Geschl.Krh. 90,345 (1954).
Ref.Ann.Derm.Syph.Paris 83,460 (1956).

MILLEN,J.W.,D.H.M.WOLLAM,G.E.LAMMING: Congenital Hydrocephalus due to experimental Hypovitaminosis A.Lancet 1954,2 S.679.

MOORE,L.A.,J.F.SYKES: Cerebrospinal fluid pressure and avitaminosis A.
Amer.J.Physiol. 130,684 (1940).

MORITZ,W.: Das Vitamin A als Differenzierungshemmer des gesamten Epithels.Z.Anat.Entwickl.-Gesch.(Berlin) 112,271 (1942).

MORRICE,G.,W.H.HAVENER,F.KAPETANSKY: Vitamin A Intoxikation as a cause of Pseudetumor cerebri. J.Amer.med.Ass. 173,1802 (1960).

MULLOY,M.: Zit. in A.G.KNUDSON und P.E.ROTHMANN (1953).

MURAKAMI,U.,Y.KAMEYAMA: Malformations of the mouse fetus caused by Hypervitaminosis A of the mother during pregnancy. Arch.environm.Hlth.10,732 (1965).

NATZSCHKA,J.: Die A-Hypervitaminose. Berl.Med. 14,481 (1963).

OHLMS,F.B.,M.MARCHAND: Hyperkeratosis universalis congenita. pädiat.prax. 8,199 (1969).

PECK,S.M.: Vitamin A studies in cases of Ichthyosis. Arch.Dermat.Syph.(Chicago) 48,32(1943).

PERSSON,B.,R.TUNELL,K.EKENGREN: Chron.Vitamin A Intoxication during the first half year of life.Acta paediat.Scand.54,49 (1965). Ref.Zbl.ges.Kinderhk. 97,249 (1965).

POSLAVSKII,E.V.,Z.G.BOGATKINA: Acute hypervitaminosis A in men.Klin.Med.(Mosk.) 26,49 (1948). Ref.Excerpta med (Amst.)SectVI, Vol III,8 S.1189 (1949).

RAPAPORT,H.G.,H.HERMAN,E.LEHMAN: The treatment of Ichthyosis with Vitamin A.J.Pediat. 21,733 (1942). Erratum. J.Pediat 22,120 (1943).

REID,J.,A.JARRET: Encymatic and histological effects of a standart stimulus. Arch.Derm.Syph.(Chicago) 95,632 (1967).

RIECKE,E.: Über Ichthyosis congenita. Arch.Derm.Syph.(Berl.)54,289 (1900).

RILEY,P.A.: Vitamin A and the Skin. Brit.med.J. 1969,3 Nr.5662 S.117.

ROBERTSON,E.C.:Recent work on the tissue changes in Vitamin A deficiency. Amer.J.Med.Sci. 192,409 (1936).

RODAHL,K.T.MOORE: Content and toxicity of Bear and Seal liver.Biochem.J.37,166 (1943) .

ROTHBERG,S.: The cultivation of embryonic chicken skin in a chemically defined medium, and the response of the Epidermis to excess of Vitamin A. J.invest.Derm. 49,35 (1967).

SABELLA,J.D.,A.B.HOWARD,R.H.KAHN: Effect of locally applied Vitamin A and Estrogen on Rat Epidermis. Oroc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 76,499(1951).

SCHNYDER,U.W.: Heredität der Ichthyosis congenita. Dtsch.med.Wschr. 93,887 (1968).

SCHNYDER,U.W.,B.KONRAD: Zur Histogenetik der Ichthyosen. Hautarzt 18,445 (1967).

SCHNYDER,U.W.,B.KONRAD,K.SCHREIER,P.NERZ,W!CREFELD: Über Ichthyosen. Dtsch.med.Wschr. 93,423 (1968).

SCHNYDER,U.W.,W.KLUNKER: Erbliche Verhornungsstörungen der Haut. In:Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, J.Jadassohn's Ergänzungswerk. B VII S.861 ,Springer 1969.

SIEMENS,W.: Studien über Vererbung von Hautkrankheiten,XI.Ichthyosis congenita. Arch.Derm.Syph.(Berl.) 158,111 (1929).

SIEMENS,W.: Vererbung in der Ätiologie der Hautkrankheiten.In: J.Jasassohn's Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,B.III,S.1 Berlin: Springer 1929.

SOBEL,A.E.,L.BESMAN,B.KRAMER:Vitamin A Absorption in the Newborn. Amer.J.Dis.child. 77,576 (1949).

SORENSEN,D.K.,T.KOWALCZYK,J.F.HENTGES: Cerebrospinal fluid pressure of normal and Vitamin A deficient swine as determined by a lumbar Puncture method.Amer.J.vet.Res. 15,258 (1954).

STEPP,W.: Versuche über Fütterung mit lipoidfreier Nahrung. Biochem.z. 22,452 (1909).

STUDER,A.,J.R.FREY: Über Hautveränderungen der Ratte nach großen oralen Dosen von Vitamin A. Schweiz.med.Wschr. 79,382 (1949).

STUDER,A.,J.R.FREY: Wirkung von Cortison auf die ruhende und die mit Vitamin A oder Testosteronpropionat zur Proliferation gebrachte Epidermis der Ratte. Dermatologica (Basel) 104,1 (1952).

STUDER,A.,J.R.FREY: Angriffsorte von Compound E(Cortison). Z.ges.exp.Med. 121,287 (1953).

STUDER,A.,W.WINKELMANN: Zur Frage der A-Hypervitaminose. Bibl.paediat.(Basel) 58,293 (1954).

TOOMEY,J.A.,R.A.MORISETTE: Hypervitaminosis A. Amer.J.Dis.child. 73,473 (1947).

TOURAINE,A.: Ichthyosiformes Genodermatoses Symposium X. Proc. 11 th Int. Congr.Dermatology,Stockholm 1957. Vol.III, S.653.

TUNELL,R.,L.G.ALLGEN,B.JALLING,B.PERSSON: Prophylactic Vitamin A dose in Sweden.An investigation in connection with cases of intoxication. Acta paediat.scand. 54,61 (1965). Ref.Zbl.ges.Kinderhk. 97,248 (2965).

VELTMANN,G.: Zur Behandlung von Keratosen mit hohen Dosen Vitamin A. Hautarzt 1,495 (1950).

VOGEL,F.,H.DORN: Krankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde. In: P.E.BECKER,Humangenetik.B IV, S.397. Stuttgart: Thieme 1964.

WARING,J.I.: Early mention of a Harlequin Fetus in America. Amer.J.Dis.child. 43,442 (1932).

WARKANY,J.G.,E.SCHAFFENBERGER: Congenital malformations induced in rats by maternal Vitamin A deficiency. 1. Defects of eye. Arch.Ophtal. 35,150. (1946).

WARKANY,J.G.,E.SCHAFFENBERGER: Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. 5. Effect of a purified diet lacking riboflavin. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 54,92 (1943).

WENDT,H.: Über die Behandlung der Basedow´schen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A (Vogan) Münch.med.Wschr. 1935,2 S. 1160.

WISE,F.FRED,SULZBERGER: 1940 Yearbook of Dermatology and Syphilology. Chicago: The Year - Book Publshers 1941. S.307.

WOLBACH,S.B.: The pathologic changes resalting from vitamin deficiency. J.Amer.med.Ass. 108,7 (1937).

WOLF,G.,B.C.JOHNSON: Metabolic transformation of Vitamin A. Vitam.and Horm.(N.Y.) 18,403 (1960).

WOLF,I.J.,N.J.PATERSON: Vitamin A deficiency in an infant. J.Amer.med.Ass. 166,1859 (1958).

WOODARD,W.K.,L.J.MILLER,O.LEGANT: Acute and chronic hypervitaminosis A in a 4 month-old-infant. J.Pediat. 59,260 (1961). Ref.Int.Z.Vitamin-forsch. 32,195 (1962).

WOLLAN,D.H.M.,J.W.MILLEN: Effect of Vitamin A deficiency on the cerebrospinal fluid pressure of a chick. Nature 175,41 (1955) .

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung danke ich Herrn Professor Dr. H.D. Pache.

Ebenso bin ich Herrn Oberarzt Dr. Mayser für die Betreuung zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 5. Februar 1947 wurde ich als Sohn des Abteilungsdirektors bei der Regierung von Schwaben Dr. Kurt Michl und seiner Frau Elisabeth geb. Kaiser in Endorf (Oberbayern) geboren. Nach 4-jährigem Besuch der Volksschulen in Wertingen und Augsburg wechselte ich 1957 in das Humanistische Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg über.Nach bestandener Reifeprüfung im Jahr 1966 entschloß ich mich zu dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Wintersemester 1968/69, die ärztliche Prüfung im Sommer 1972 ab. Die vorliegende Arbeit begann ich im Wintersemester 1969/70.

Kurt Michl